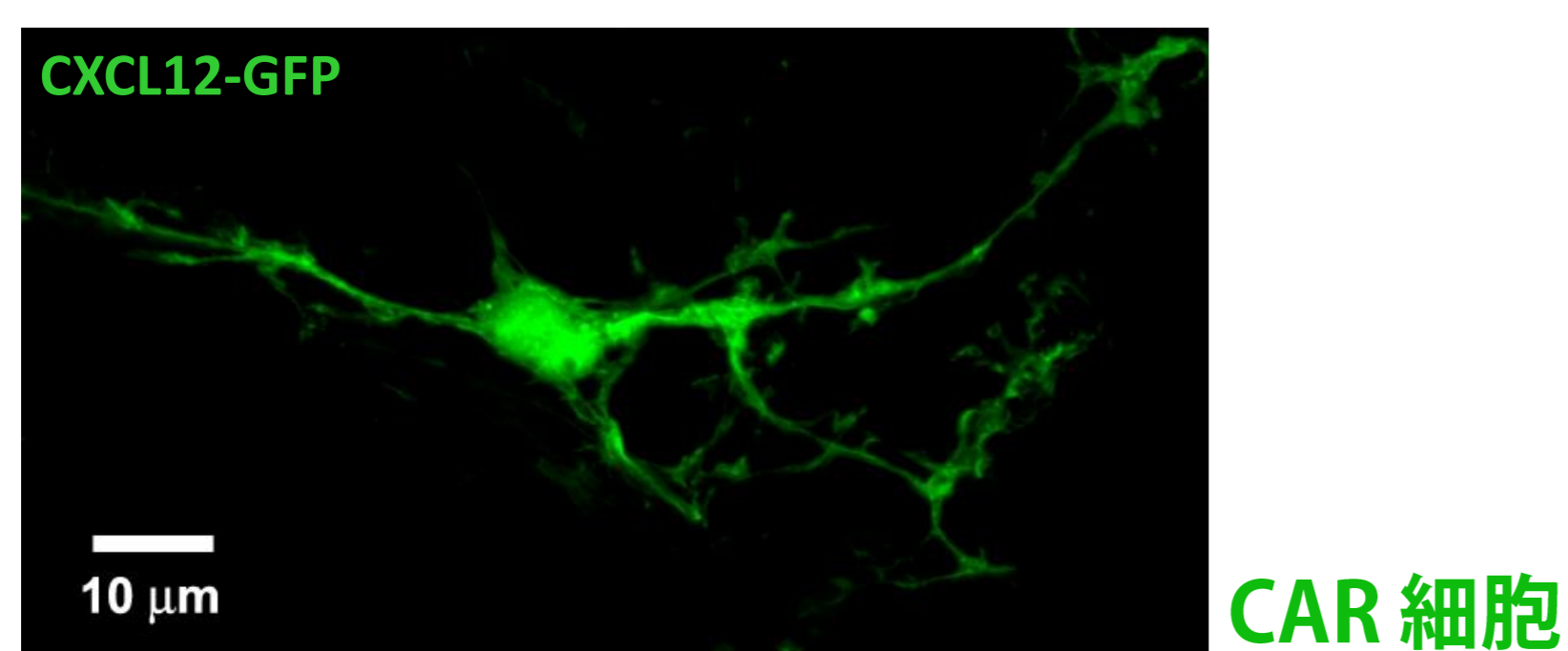


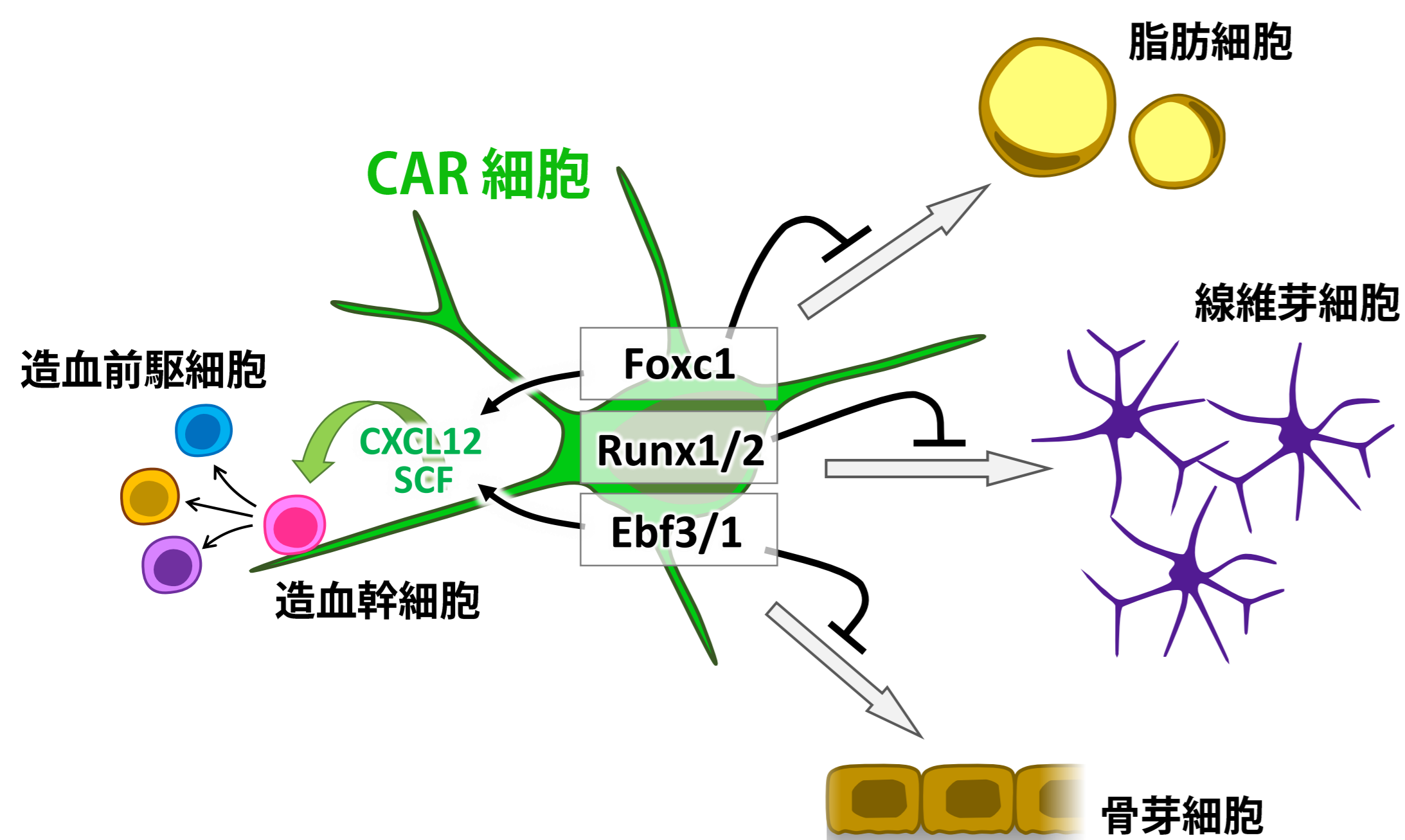
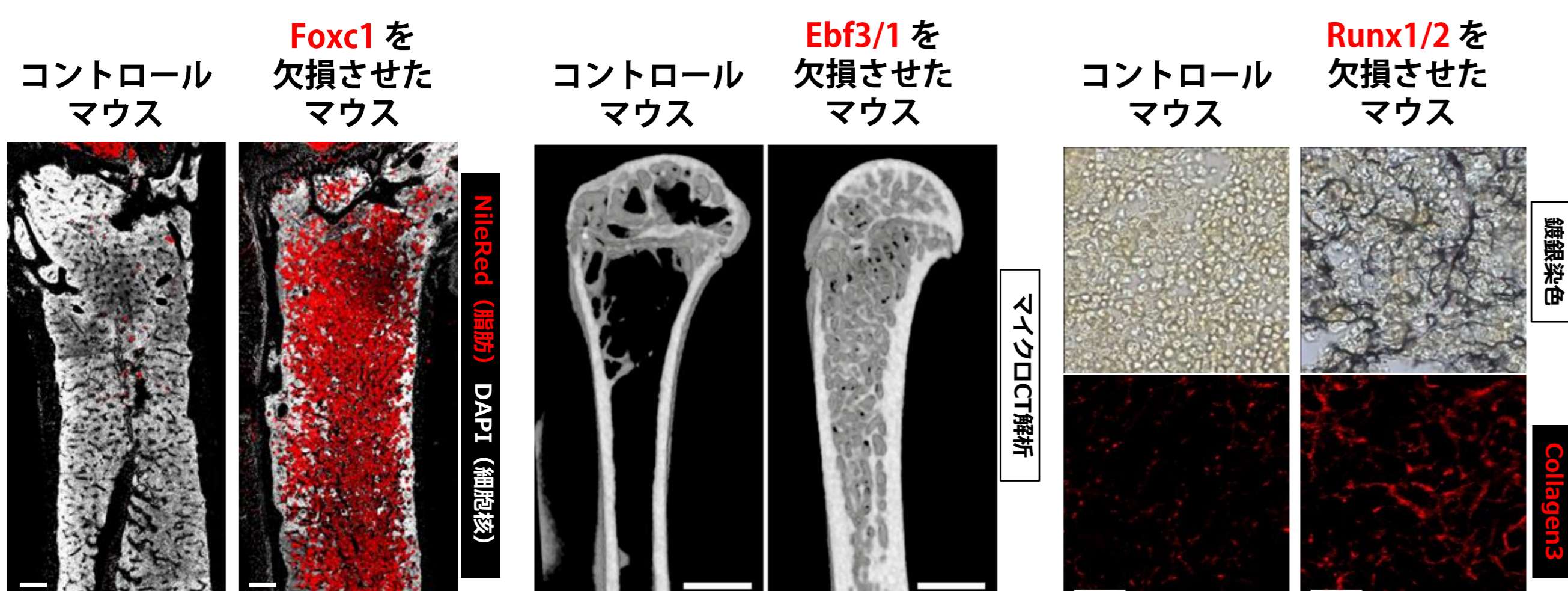
長澤研究室では、すべての血液細胞を生産供給し続ける造血幹細胞が骨髄で維持され、増殖や分化が調節されるしくみを研究しています。

生体の種々の組織では、多くの成熟細胞は寿命が短く毎日失われますが、少数ながら存在する組織幹細胞が新しい細胞を供給することで維持されています。組織幹細胞とは、組織の多様な成熟細胞を生み出し（多分化能）、何度でも分裂して自身を複製できる（自己複製能）能力を併せ持つ特別な細胞で、組織の維持の他、障害よりの再生をも担います。また、遺伝子の変異が蓄積し得るので、大部分のがんの発生源ともなる重要な細胞です。組織幹細胞は、各組織で、**ニッチ** (niche) と呼ばれる限局した特別な微小環境によって維持され、その細胞数や増殖・分化がコントロールされています。私たちは、骨髄で、すべての血液細胞と免疫担当細胞を生み出す組織幹細胞である造血幹細胞のニッチを構成する細胞、**CAR細胞** (CXCL12-abundant reticular cells) を発見しました。CAR細胞自身は骨芽細胞や脂肪細胞を生み出す間葉系前駆細胞で、幹細胞や免疫担当細胞の産生を調節する機能分子の宝庫です。現在、(1) 造血幹細胞ニッチが形成されるしくみ、(2) 造血幹細胞や免疫担当細胞がニッチにより維持・調節されるしくみ、(3) 白血病を含む血液・免疫・骨・代謝疾患の病因・病態への幹細胞ニッチの関与、について細胞・分子レベルで研究しています。これらの研究は、免疫学・血液学・幹細胞生物学などの基礎医学・生命科学の他、血液細胞を造る人工ニッチを含む再生医療や、ニッチ療法を含む臨床医学とも密接に関連しています。



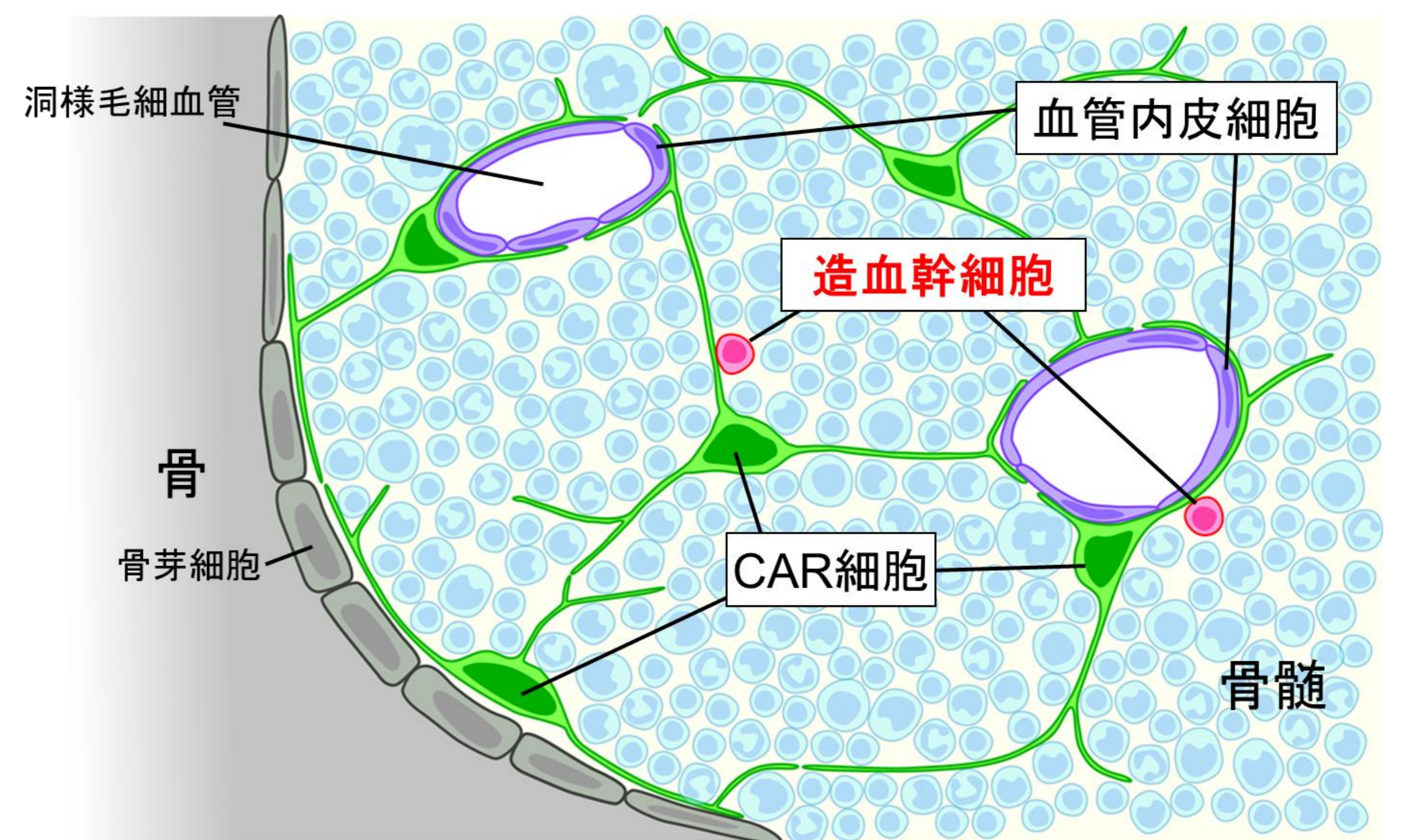
(1) 幹細胞ニッチを構成する間葉系前駆細胞が形成されるしくみ

ケモカインファミリーのサイトカインCXCL12は、骨髄での造血幹細胞の維持と免疫担当細胞の産生に必須です。CAR細胞は、脂肪・骨芽細胞前駆細胞ですが、長い突起を持ち、CXCL12とSCFを著しく高発現して、造血幹細胞や造血を維持するニッチを構成するというユニークな特性を持っています。全身に存在する脂肪・骨芽細胞前駆細胞の中で、骨髄でのみCAR細胞が、どのようにして生み出され、骨芽細胞や脂肪細胞への分化が調節されているのか？ CAR細胞の形成機構を研究しています。



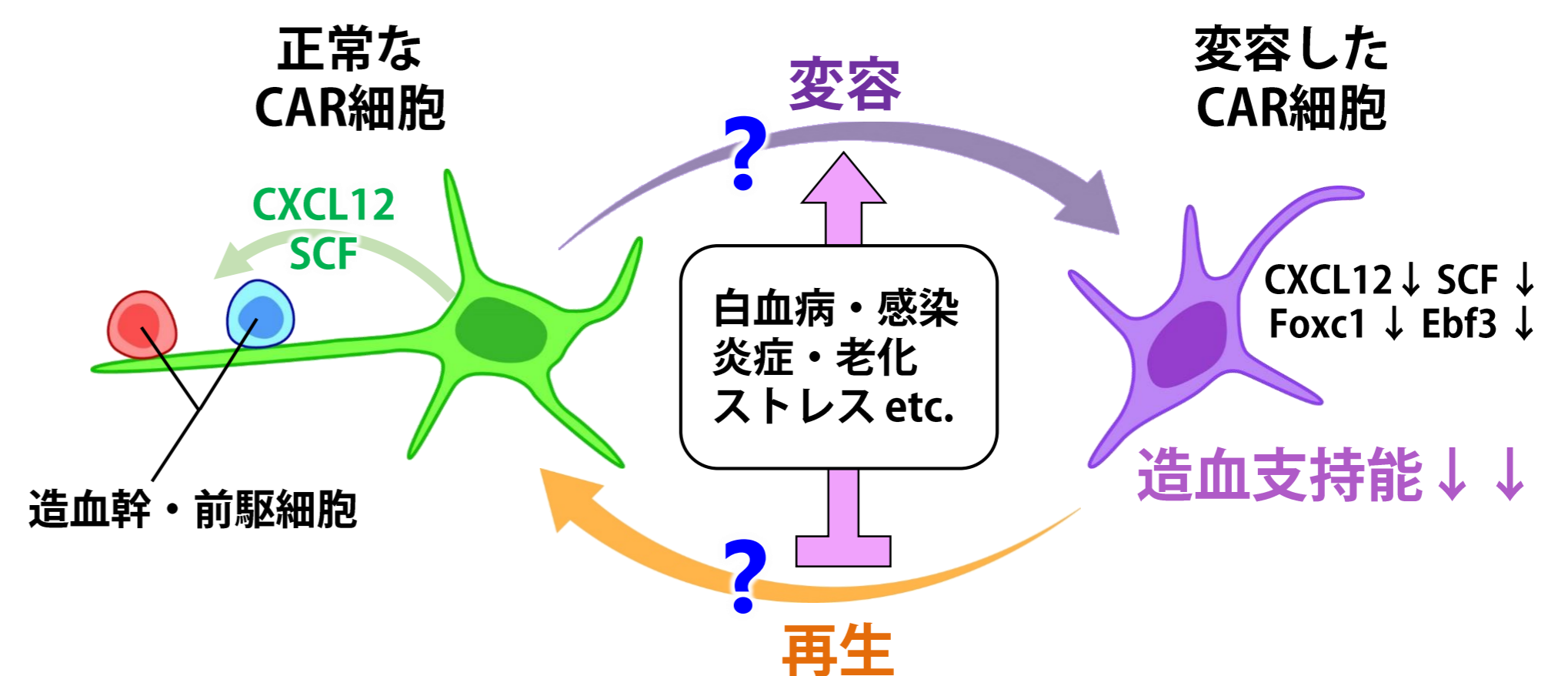
(2) 造血幹細胞や免疫担当細胞がニッチにより維持・調節されるしくみ

造血幹細胞は、胎児期に大動脈周囲 (AGM) で発生し、肝臓 (胎児肝) で活発に増殖した後、CXCL12によって骨髄に移動、定着 (ホーミング) し、細胞周期が遅い状態で維持され、すべての血球を生産し続けます。骨髄でCAR細胞が、長い突起を用いて、どのようにして造血幹細胞を維持し、その細胞周期や各種血液細胞への分化を調節しているのか？ 生体防御においては、どのようにして必要な免疫担当細胞を供給しているのか？ を研究しています。



(3) 白血病を含む血液・免疫・骨・代謝疾患への造血幹細胞ニッチの関与

骨髄は、白血病や多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、がん転移、感染症、慢性炎症などを含む様々な難治性疾患の場となりますが、これまでは、血液細胞に注目した研究が行われてきました。造血幹細胞と造血を維持するニッチを構成するCAR細胞が同定されたことにより、これらの難治性疾患におけるCAR細胞の関与を解析し、ニッチを標的とする新しい視点から治療法の開発をめざしています。



主要原著論文

- Nakatani T, Sugiyama T, Omatsu Y, Watanabe H, Kondoh G, Nagasawa T. Ebf3+ niche-derived CXCL12 is required for the localization and maintenance of hematopoietic stem cells. *Nat. Commun.* 14(1): 6402, 2023.
- Omatsu Y, Aiba S, Maeta T, Higaki K, Aoki K, Watanabe H, Kondoh G, Nishimura R, Takeda S, Chung U, Nagasawa T. Runx1 and Runx2 inhibit fibrotic conversion of cellular niches for hematopoietic stem cells. *Nat. Commun.* 13(1): 2654, 2022.
- Aoki K, Kurashige M, Ichii M, Higaki K, Sugiyama T, Kaito T, Ando W, Sugano N, Sakai T, Shibayama H, HANDAI Clinical Blood Club, Takaori-Kondo A, Morii E, Kanakura Y, Nagasawa T. Identification of CXCL12-abundant reticular cells in human adult bone marrow. *Br. J. Haematol.* 193(3): 659-668, 2021.
- Seike M, Omatsu Y, Watanabe H, Kondoh G, Nagasawa T. Stem cell niche-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. *Genes Dev.* 32: 359-372, 2018.
- Shimoto M, Sugiyama T, Nagasawa T. Numerous niches for hematopoietic stem cells remain empty during homeostasis. *Blood* 129: 2124-2131, 2017.
- Omatsu Y, Seike M, Sugiyama T, Kume T, Nagasawa T. Foxc1 is a critical regulator of haematopoietic stem/progenitor cell niche formation. *Nature* 508: 536-540, 2014.

スタッフ

教授 長澤 丘司
准教授 尾松 芳樹
助教 中谷 泰治
秘書 永原 和美